

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 9/12

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00133271.6

[43] 公开日 2001 年 5 月 30 日

[11] 公开号 CN 1296814A

[22] 申请日 2000.11.28 [21] 申请号 00133271.6
[71] 申请人 中国药科大学
地址 210009 江苏省南京中央路童家巷 24 号
[72] 发明人 张钧寿 丁立 游一中

[74] 专利代理机构 江苏省专利事务所
代理人 周和平 徐冬涛

权利要求书 1 页 说明书 9 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 治疗呼吸系统疾病的无氟里昂药用气雾剂

[57] 摘要

本发明公开了用 HFC—134a 短链烷烃替代氟里昂作抛射剂的以硫酸沙丁胺醇为代表的 β_2 受体激动剂和以丙酸倍氯松为代表的皮质激素类定量吸入气雾剂,用于治疗支气管哮喘和慢性阻塞性肺病。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

知识产权出版社出版

权 利 要 求 书

- 1、治呼吸系统疾病的药用气雾剂，其特征在于以下述重量配比药物为原料：硫酸沙丁胺醇或丙酸倍氯松 0.2~5 份，抛射剂 134a 或/和 227ea 为 50~99 份，共溶媒 0.5~50 份和至少一种表面活性剂 0.001~5 份。
- 2、依据权利要求 1 所述药用气雾剂，抛射剂 134a 可以单独使用，也可以与正丁烷、正丙烷、227ea、152a 或 DME 混合使用。
- 3、依据权利要求 1 所述药用气雾剂，其共溶媒选自乙醇、甘油、丙二醇、PEG100-1000 或者司盘 85 与司盘 80、司盘 65 与司盘 60、司盘 80 与吐温 80 的复配物。
- 4、依据权利要求 1 所述药用气雾剂，其表面活性剂可用司盘 85、司盘 80、司盘 65、司盘 60、司盘 40、司盘 20、吐温 80、吐温 40、吐温 20，司盘 85 与司盘 80、司盘 65 与司盘 60、司盘 80 与吐温 80 的复配物、油酸、豆磷脂、Brij30、Brij35。
- 5、依据权利要求 1 所述药用气雾剂，可以是混悬型气雾剂或是溶液型气雾剂。
- 6、依据权利要求 5 所述的混悬型气雾剂，其特征在于药物配比中共溶媒为 0.5~40 份，较好的药物配比中共溶媒为 1~30 份。
- 7、依据权利要求 5 所述的混悬型气雾剂，共溶媒可选用复合溶媒，其比例为 1：99~99：1；较好的比例为 5：95~95：5。
- 8、依据权利要求 5 所述混悬型气雾剂，其特征在于药物配比中，还可加助悬剂聚乙烯吡咯烷酮（PVP）、聚乙二醇（PEG）或乳糖 0~5 份。
- 9、依据权利要求 5 所述的溶液型气雾剂，其特征在于药物配比中共溶媒为 0.5~40 份，较好的药物配比中共溶媒为 1~30 份。
- 10、依据权利要求 5 所述溶液型气雾剂，其特征在于药物配比中，还可加助溶剂聚乙烯吡咯烷酮或聚乙二醇 0~5 份。

说明书

治疗呼吸系统疾病的无氟里昂药用气雾剂

本发明涉及治疗呼吸系统疾病的药用定量吸入气雾剂，尤其是治支气管哮喘和慢性阻塞性肺病的以硫酸沙丁胺醇为代表的 β_2 受体类和以丙酸倍氯松为代表的皮质激素类以及多肽蛋白质类定量吸入气雾剂。

目前药用气雾剂的主要抛射剂是 CFC，即氟里昂或氯氟烷烃，已广泛应用有半个多世纪。但是氟里昂会破坏大气臭氧层，从而使大量紫外线直射地面，对地球上的动植物及人类健康产生威胁。随着环保意识的增强，各国都在研究氟里昂的替代产品。现在研究的氟里昂替代产品有氟代烷烃，如已进入市场的 HFC-134a（四氟乙烷，以下简称 134a）和 HFC-227ea（七氟乙烷，以下简称 227ea）。定量吸入气雾剂可定量释药于病变部位，治疗效果良好。但是，由于直接定量释药气雾剂在剂量和药物均匀分散方面的苛刻要求，选择氟里昂替代产品的难度很大。因为不但要针对不同药物的物理化学性质，选择非氟里昂的氢氟链烷抛射剂，而且要选择能与所用药物及所选的氢氟链烷抛射剂配伍、同时能达到剂量准确、药物分散均匀标准要求的表面活性剂和共溶媒，这是保证直接定量释药气雾剂疗效的关键。表面活性剂选择不当，对于混悬型气雾剂，会导致混合不均匀，物理稳定性差；对于溶液型气雾剂，会造成化学稳定性差，溶解性能不好。

有时，助悬剂或助溶剂的选择也会影响到剂量的准确和/或药物分散的均匀程度。有的助悬剂如十六醇及 PVA 对呼吸系统有刺激性（《药用聚合物的理论与实践》第 329 页，平其能编，1994 年，北京，中国医药科技出版社）。

本发明的目的是用选择一种可用于硫酸沙丁胺醇和丙酸倍氯松药用定量吸入气雾剂的非氟里昂的氢氟链烷抛射剂，其在添加剂配合下，对 span85，span80，油酸，pluronic 类，豆磷脂等常用表面活性剂的溶解性能与氟利昂相仿。

本发明的目的还在于选择适用于硫酸沙丁胺醇和的氢氟链烷抛射剂的配方，尤其是选择能与所用氢氟链烷抛射剂配伍的表面活性剂、共溶媒。

本发明的目的还在于选择硫酸沙丁胺醇和丙酸倍氯松的氢氟链烷抛射剂的配方，如果需要，能与所用氢氟链烷抛射剂、表面活性剂和共溶媒配伍的助悬剂或助

溶剂，且对呼吸系统无刺激性。

本发明的技术方案是治呼吸系统疾病的药用气雾剂，其特征在于以下述重量配比药物为原料：硫酸沙丁胺醇或丙酸倍氯松 0.2~5 份，氢氟链烷类抛射剂 HFC-134a 或/和 227ea 为 50~99 份，共溶媒 0.5~50 份，至少一种表面活性剂 0.001~5 份。

所述药用气雾剂，抛射剂 134a 可以单独使用，也可以与正丁烷、正丙烷、227ea、152a 或 DME 混合使用。

所述药用气雾剂，其共溶媒选自乙醇、甘油、丙二醇、PEG100-1000 或者司盘 85 与司盘 80、司盘 65 与司盘 60、司盘 80 与吐温 80 的复配物。

所述药用气雾剂，其表面活性剂可用司盘 85、司盘 80、司盘 65、司盘 60、司盘 40、司盘 20、吐温 80、吐温 40、吐温 20、司盘 85 与司盘 80、司盘 65 与司盘 60、司盘 80 与吐温 80 的复配物、油酸、豆磷脂、Brij30、Brij35、氧乙烯丙烯聚合物、聚乙二醇甘油酯。

所述药用气雾剂，可以是混悬型气雾剂或是溶液型气雾剂。

所述的混悬型气雾剂，其特征在于药物配比中共溶媒为 0.5~40 份

所述的混悬型气雾剂，较好的药物配比中共溶媒为 1~30 份。

所述的混悬型气雾剂，共溶媒可选用复合溶媒，其比例为 1: 99~99: 1。

所述的混悬型气雾剂，共溶媒较好的复合溶媒比例为 5: 95~95: 5。

所述混悬型气雾剂，其特征在于药物配比中，还可加助悬剂聚乙烯吡咯烷酮（PVP）、聚乙二醇（PEG）或乳糖 0~5 份。

所述的溶液型气雾剂，其特征在于药物配比中共溶媒为 0.5~40 份，

所述的溶液型气雾剂，较好的药物配比中共溶媒为 1~30 份。

所述溶液型气雾剂，其特征在于药物配比中，还可加助溶剂聚乙烯吡咯烷酮或聚乙二醇 0~5 份。

本发明所选用的抛射剂 134a，其化学结构为 1, 1, 1, 2-四氟乙烷。其蒸气压和分子极性接近于氟利昂；加共溶媒后对 span85, span80 油酸，豆磷脂等常用表面活性剂的溶解性能也与氟利昂相仿；同时，溶剂参数的接近使 134a 与其它类似短链烷烃如正丁烷或正丙烷配伍成为可能，从而拓展其进一步的广泛应用。

本发明中的混悬型气雾剂，其特征在于以下述重量配比药物为原料：硫酸沙丁胺醇或丙酸倍氯松 0.2~5 份，氢氟链烷类抛射剂 HFC-134a 或/和 227ea 为 50~99 份，共溶媒 0.5~50 份，至少一种表面活性剂 0.001~5 份。

所述混悬型药用气雾剂，抛射剂 134a 可以单独使用，也可以与正丁烷、正丙烷、227ea、152a 或 DME 混合使用。较好的抛射剂是抛射剂 134a 单独使用，或与 227ea、152a 混合使用。更好的抛射剂是抛射剂 134a 单独使用，或与 227ea 混合使用。

所述混悬型药用气雾剂，其共溶媒选自乙醇、甘油、丙二醇、PEG100-1000 或者司盘 85 与司盘 80、司盘 65 与司盘 60 的复配物。

所述混悬型药用气雾剂，其表面活性剂可用司盘 85、司盘 80、司盘 65、司盘 60、司盘 40、司盘 20、吐温 80、吐温 40、吐温 20 等非离子型表面活性剂以及司盘 85 与司盘 80 或者司盘 65 与司盘 60 的复配物、油酸、豆磷脂、Brij30、Brij35。

所述至少一种表面活性剂较好的配比是 0.05~5 份，更好的配比是 0.1~3 份。

所述的混悬型气雾剂药物配比中，共溶媒为 0.5~40 份；较好的药物配比中共溶媒为 1~30 份；更好的药物配比中共溶媒为 2-25 份。

所述的混悬型气雾剂，共溶媒可选用复合溶媒，其比例为 1：99~99：1；其较好的比例为 2：98~98：2；其更好的比例为 5：95~95：5。

所述混悬型气雾剂，其特征在于药物配比中，还可加助悬剂聚乙烯吡咯烷酮（PVP）、聚乙二醇（PEG）或乳糖 0~5 份；所加助悬剂较好的配比是 0~4 份；更好的配比是 0~3 份。

基于以上所述，混悬型气雾剂较好的药物配比是：硫酸沙丁胺醇或丙酸倍氯松 0.2~5 份；抛射剂 56~98.75 份，可单用 134a，或与 227ea、152a 合用；共溶媒 1~30 份，可用乙醇加丙二醇或乙醇加 PEG 或司盘 85 加司盘 80 复合溶媒，复合溶媒配比为 2：98~98：2；至少一种表面活性剂 0.05~5 份，表面活性剂选择司盘 85、司盘 80、司盘 60、司盘 40 或司盘 20 非离子表面活性剂，以及司盘 85 加司盘 80 复配物或油酸、豆磷脂或 Brij35；如需要，可加助悬剂 PVP、PEG 或乳糖 0~4 份。

基于以上所述，混悬型气雾剂更好的药物配比是：硫酸沙丁胺醇或丙酸倍氯松 0.2~5 份；抛射剂 64~97.7 份，可单用 134a，或与 227ea 合用；共溶媒 2~25 份，可用乙醇加丙二醇或乙醇加 PEG 复合溶媒，复合溶媒配比为 5：95~95：5；至少一种表面活性剂 0.1~3 份，表面活性剂选择司盘 85、司盘 80、司盘 60、司盘 40 或司盘 20 非离子表面活性剂，以及司盘 85 加司盘 80 复配物或豆磷脂或 Brij35；如需要，可加助悬剂 PVP、PEG 或乳糖 0~3 份。

本发明中的溶液型气雾剂，其特征在于以下述重量配比药物为原料：硫酸沙丁胺醇或丙酸倍氯松 0.2~5 份，氢氟链烷类抛射剂 HFC-134a 或/和 227ea 为 50~99 份，

共溶媒 0.5~50 份，至少一种表面活性剂 0.001~5 份。

所述溶液型药用气雾剂，抛射剂 134a 可以单独使用，也可以与正丁烷、正丙烷、227ea、152a 或 DME 混合使用；较好的抛射剂是 134a 单用，或与 227ea、152a 合用；更好的抛射剂是 134a 单用，或与 227ea 合用。

所述溶液型药用气雾剂，其共溶媒选自乙醇、甘油、丙二醇、PEG100-1000 以及司盘 85 与司盘 80 的复配物，或者司盘 80 与吐温 80 的复配物。

所述溶液型药用气雾剂，其表面活性剂可用司盘 85、司盘 80、司盘 65、吐温 80、吐温 40、吐温 20 非离子型表面活性剂、司盘 85 与司盘 80 的复配物或者司盘 80 与吐温 80 的复配物、油酸、豆磷脂、Brij30、Brij35。

所述表面活性剂较好的配比是 0.05~5 份；更好的配比是 0.1~3 份。

所述的溶液型气雾剂药物配比中，共溶媒为 0.5~40 份；较好的药物配比中共溶媒为 1~30 份；更好的药物配比中共溶媒为 2~25 份。

所述的溶液型气雾剂，共溶媒可选用复合溶媒，其比例为 1: 99~99: 1；其较好的比例为 2: 98；其更好的比例为 5: 95~95: 5。

所述的溶液型气雾剂，其特征在于药物配比中，可加助溶剂聚乙烯吡咯烷酮或聚乙二醇 0~5 份，所加助溶剂较好的配比是 0~4 份，更好的配比是 0~5 份。

基于以上所述，溶液型气雾剂较好的药物配比是：硫酸沙丁胺醇或昔萘酸沙莫特罗 0.2~5 份；抛射剂为 56~98.75 份，单用 134a，或与 227ea、152a 合用；共溶媒 1~30 份，可用乙醇加丙二醇或乙醇加 PEG 作复合溶媒，其比例为 2: 98~98: 2；至少一种表面活性剂 0.005~5 份，其表面活性剂可用司盘 85、司盘 80、吐温 80、吐温 40 或吐温 20 非离子型表面活性剂、司盘 80 与吐温 80 的复配物、豆磷脂、Brij30、Brij35；可加助溶剂聚乙烯吡咯烷酮或聚乙二醇 0~4 份。

基于以上所述，溶液型气雾剂更好的药物配比是：硫酸沙丁胺醇或昔萘酸沙莫特罗 0.2~5 份；抛射剂为 64~97.7 份，单用 134a，或与 227e 合用；共溶媒用乙醇加丙二醇以 5: 95~95: 5 比例复配形成的复合溶媒 2~25 份；至少一种表面活性剂 0.1~3 份，其表面活性剂可用司盘 85、司盘 80、吐温 80、吐温 20 非离子型表面活性剂、司盘 80 与吐温 80 的复配物、豆磷脂、Brij35；可加助溶剂聚乙烯吡咯烷酮或聚乙二醇 0~3 份。

按照上述药物配比，将药物与表面活性剂混合均匀，如需要可加入助溶剂，使混匀或溶解，与共溶媒混合均匀，预冷，压盖，充入上述比例重量的抛射剂 134a。

由于直接定量释药气雾剂在剂量和药物均匀分散方面的苛刻要求，所以针对不同药物的物理化学性质，选择能达到直接定量释药要求的剂量准确、药物分散均匀的标准的表面活性剂是一关键。发明过程中，曾筛选过许多表面活性剂，如去氧胆酸、十二烷基硫酸钠、OP 乳化剂等，以及将它们与司盘 85、司盘 80 进行复配。实验结果证明，用这些表面活性剂制备的混悬型气雾剂，混合不均匀，物理稳定性差；制备的溶液型气雾剂，化学稳定性差，溶解性能不好。

另外，实验证明微粉硅胶，十六醇，PVA 作为助悬剂时助悬效果差。有文献报道，十六醇及 PVA 对呼吸系统有刺激性。

按本发明的药物配方制备的药用水雾剂，按中国药典 2000 版制剂通则气雾剂项下规定的测定方法进行检测，在药物剂量的准确性和药物分散的均匀度方面，均符合药典规定。按本发明配方制备的混悬型气雾剂，混合均匀，物理稳定性好；制备的溶液型气雾剂，化学稳定性好，溶解性能亦好。同时对呼吸系统无刺激。

本发明所用试剂均系市售产品。具体厂家、批号如下：

硫酸沙丁胺醇（微粉化， $<5\mu\text{m}$ ）上海信谊制药厂，991208

Span80 中国医药公司上海化学试剂公司，980126

Span85 中国医药公司上海化学试剂公司，970502

乙醇 南京化学试剂厂，004100226

134a Du Pont Fluorocarbon 公司，294712R

豆磷脂 上海油脂一厂，（注射用规格）批号：00628

油酸 上海化学试剂站，970726

甘油 上海化学试剂站，990103

丙酸倍氯松（微粉化， $<5\mu\text{m}$ ）山东洋泰制药公司，990624

PEG200, 300, 400, 1000, 4000, 6000, 10000, 20000 中国医药集团上海化学试剂公司，F990406

聚乙烯吡咯烷酮（PVP）K15, K30 上海化学试剂站 980717

实施例 1：硫酸沙丁胺醇混悬气雾剂

硫酸沙丁胺醇 2 份

司盘 85 1.5 份

乙醇 1.5 份

PEG4000	5 份
134a	90 份

制法：将药物与表面活性剂及共溶媒混合均匀，预冷，压盖，充入处方量的抛射剂。经查，以上指标，所附配方均符合规定。其中药物含量在标示量的 80~120% 之内，每喷剂量间的相对标准偏差小于 15%。

含量测定方法或检测方法：药物含量的紫外测定方法见中国药典 2000 年版气雾剂制剂通则项下；气雾剂粒径分布的测定，采用有效部位药物沉积量测定装置测定（双肘碰撞试验仪），见中国药典 2000 年版附录制剂通则气雾剂项下。

实施例 2：硫酸沙丁胺醇混悬气雾剂

硫酸沙丁胺醇	2 份
司盘 85	0.9 份
司盘 80	0.3 份
乙醇	5 份
PVP	0.8 份
134a	96 份

制法：将药物与表面活性剂及助悬剂混合均匀，预冷，压盖，充入处方量的抛射剂。经查，以上指标，所附配方均符合规定。其中药物含量在标示量的 80~120% 之内，每喷剂量间的相对标准偏差小于 15%。

实施例 3：硫酸沙丁胺醇混悬气雾剂

硫酸沙丁胺醇	2 份
司盘 85	1.5 份
PVP	2.5 份
134a	94 份

制备方法与含量测定方法及结果同上。

实施例 4：硫酸沙丁胺醇混悬气雾剂

硫酸沙丁胺醇	2 份
油酸	1 份
乙醇	10 份
PEG200	1 份
134a	86 份

制备方法与含量测定方法及结果同上。

实施例 5：硫酸沙丁胺醇混悬气雾剂

硫酸沙丁胺醇	2 份
豆磷脂	1.5 份
乙醇	0.5 份
134a	96 份

实施例 6：丙酸倍氯松混悬型气雾剂

丙酸倍氯松	4 份
司盘 85	2 份
乙醇	4 份
134a	90 份

制备方法与含量测定方法及结果同上。

实施例 7：丙酸倍氯松混悬型气雾剂

丙酸倍氯松	4 份
油酸	1.5 份
乙醇	4.5 份
134a	90 份

制备方法与含量测定方法及结果同上。

实施例 8：丙酸倍氯松混悬型气雾剂

丙酸倍氯松	4 份
豆磷脂	1 份
乙醇	2 份
134a	93 份

制备方法：将药物与表面活性剂及共溶媒混合均匀，预冷，压盖，充入处方量的抛射剂。经查，以上指标，所附配方均符合规定。其中药物含量在标示量的 80~120% 之内，每喷剂量间的相对标准偏差小于 15%。

含量测定方法或检测方法：药物含量的紫外测定方法见中国药典 2000 年版气雾剂制剂通则项下；气雾剂粒径分布的测定，采用双肘碰撞试验仪，见中国药典 2000 年版附录制剂通则气雾剂项下。

实施例 9: 硫酸沙丁胺醇溶液型气雾剂

硫酸沙丁胺醇	2 份
span85	1 份
乙醇	15 份
134a	87 份

制备方法与含量测定方法及结果同上。

实施例 10: 硫酸沙丁胺醇溶液型气雾剂

硫酸沙丁胺醇	2 份
PEG200	5 份
134a	93 份

制备方法与含量测定方法及结果同上。

实施例 11: 硫酸沙丁胺醇溶液型气雾剂

硫酸沙丁胺醇	2 份
司盘 85	5 份
司盘 80	2.5 份
乙醇	5 份
134a	85.5 份

制备方法: 将药物与司盘 85 与司盘 80 复配物混合均匀, 预冷, 压盖, 充入处方量的抛射剂。其中司盘 80 与司盘 85 复配物即可作共溶媒又起表面活性剂作用。经查, 以上指标, 所附配方均符合规定。其中药物含量在标示量的 80~120%之内, 每喷剂量间的相对标准偏差小于 15%。

含量测定方法或检测方法: 药物含量的紫外测定方法见中国药典 2000 年版气雾剂制剂通则项下; 气雾剂粒径分布的测定, 采用双肘碰撞试验仪, 见中国药典 2000 年版附录制剂通则气雾剂项下。

实施例 12: 丙酸倍氯松溶液型气雾剂

丙酸倍氯松	4 份
乙醇	16 份
司盘 85	0.2 份
134a	80 份

制备方法: 将药物与共溶媒混合均匀, 预冷, 压盖, 充入处方量的抛射剂。经

查，以上指标，所附配方均符合规定。其中药物含量在标示量的 80~120%之内，每喷剂量间的相对标准偏差小于 15%。

含量测定方法或检测方法：药物含量的紫外测定方法见中国药典 2000 年版气雾剂制剂通则项下；气雾剂粒径分布的测定，采用双肘碰撞试验仪，见中国药典 2000 年版附录制剂通则气雾剂项下。